

HCAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS

AN 2003:173440 HCAPLUS

TI Combined preparations, containing 1,4-benzothiepine-1,1-dioxide derivatives and other active substances for the treatment of hyperlipidemia

IN Glombik, Heiner; Frick, Wendelin; Schaefer, Hans-Ludwig; Kramer, Werner

PA Aventis Pharma Deutschland GmbH, Germany

SO PCT Int. Appl., 40 pp.

CODEN: PIXXD2

DT Patent

LA German

FAN.CNT 2

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
------------	------	------	-----------------	------

PI WO 2003018024	A1	20030306	WO 2002-EP8908	20020809
------------------	----	----------	----------------	----------

W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

DE 10140169	A1	20030306	DE 2001-10140169	20010822
-------------	----	----------	------------------	----------

DE 10142456	A1	20030320	DE 2001-10142456	20010831
-------------	----	----------	------------------	----------

PRAI DE 2001-10140169 A 20010822

DE 2001-10142456 A 20010831

AB The invention relates to mixts. of substances, contg. 1,4-benzothiepine-1,1-dioxide derivs. of formula (I), in which the

functional groups have the indicated meanings, their physiol. acceptable salts and physiol. functional derivs. as well as other

active substances for the treatment of metabolic disorders esp. hyperlipidemia. The combinations can also include antidiabetics,

antiarrhythmics etc. A typical capsule contains 100 mg of the drugs and 400 mg triglyceride mixt. from coco fatty acids; other

formulations are emulsions, tablets, dragees, and solns. Hamster that were fed with cholesterol-rich feed received orally the drug combination once daily for 10 days. Feces was analyzed for bile acids, blood lipid levels were measured and cholesterol was detd. from liver.

RE.CNT 5 THERE ARE 5 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD

ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

IT INDEXING IN PROGRESS

IT 56-03-1, Biguanide 300-62-9, Amphetamine 943-45-3, Fibric acid
2295-31-0, 2,4-Thiazolidinedione 5395-30-2 9000-40-2, Carob gum
9002-72-6, growth hormone 9004-10-8, Insulin 9034-39-3, Growth
hormone releasing hormone 11041-12-6, Cholestyramine
25614-03-3, Bromocriptine 25812-30-0, Gemfibrozil 49642-07-1,
Statine 50925-79-6, Cholestipol 54870-28-9, Meglitinide
96829-58-2, Orlistat 99759-19-0, Tiqueside 129024-87-9,
Doprexin 150332-35-7, Pamaqueside 163222-33-1,
Ezetimibe 252047-40-8

RL: PAC (Pharmacological activity); THU (Therapeutic use); BIOL
(Biological study); USES (Uses)
(combined prepns., contg. 1,4-benzothiepine-1,1-dioxide derivs.
and other active substances for treatment of hyperlipidemia)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/018024 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/55**,
31/395, A61P 3/06

Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/08908**

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. August 2002 (09.08.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 40 169.8 22. August 2001 (22.08.2001) DE
101 42 456.6 31. August 2001 (31.08.2001) DE

(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]**; Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: **GLOMBIK, Heiner**; Am Lotzenwald
42, 65719 Hofheim (DE). **FRICK, Wendelin**;
Schornmühlstraße 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach
(DE). **SCHAEFER Hans-Ludwig**; Steingasse
7, 65239 Hochheim (DE). **KRAMER, Werner**;

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

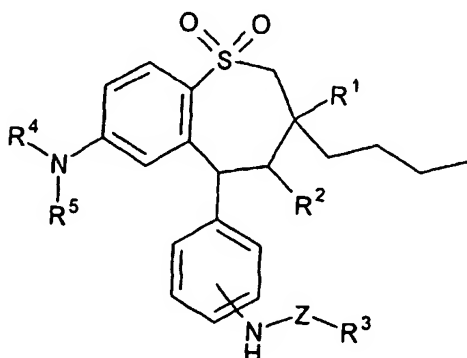
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINED PREPARATIONS, CONTAINING 1,4-BENZOTHIOPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES AND OTHER
ACTIVE SUBSTANCES, AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON 1,4- BENZOTHIOPIN-1,1-DIOXIDDERIVATEN MIT WEITEREN
WIRKSTOFFEN UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to mixtures of sub-
stances, containing propanolamine derivatives of formula
I, in which the radicals have the indicated meanings, their
physiologically acceptable salts and physiologically func-
tional derivatives as well as other active substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft
Stoffgemische der Propanolaminderivate der Formel
I, worin die Reste die angegebenen Bedeutungen
haben, sowie derer physiologisch verträgliche Salze,
physiologisch funktionellen Derivate mit weiteren
Wirkstoffen.

WO 03/018024 A1

Beschreibung

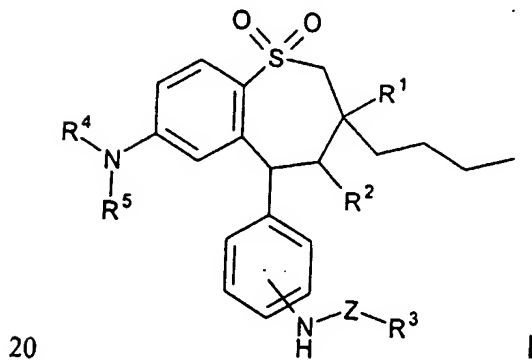
Kombinationspräparate von 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten mit weiteren Wirkstoffen und deren Verwendung

5

Es sind bereits 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. US 6,221,897].

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Stoffgemische bzw. Kombinationspräparate von 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I mit weiteren Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die eine synergistische Wirkung entfalten. Insbesondere sollte die hypolipidämische Wirkung der 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I in den Kombinationspräparaten durch die synergistische Wirkung mit weiteren
15 Wirkstoffen überproportional gesteigert werden.

Die Erfindung betrifft daher Stoffgemische der 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivaten der Formel I,



worin bedeuten

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
25
R² H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

- R^3 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der
 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest
 gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-
 Schutzgruppe;
 Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest,
 Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest,
 Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder
 mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
- R^4 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- R^5 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- Z $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$,
 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$, $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$, eine kovalente
 Bindung;
- n 0 oder 1;
- m 0 oder 1;

sowie derer pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen
 Derivate, mit weiteren Wirkstoffen, bevorzugt oral wirksamen hypoglykämischen
 Wirkstoffen.

Bevorzugt sind Stoffgemische der Verbindungen der Formel I, in denen ein oder
 mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

- R^1 Ethyl, Propyl, Butyl;
- R^2 H, OH, NH_2 , $NH-(C_1-C_6)-Alkyl$;

- R^3 Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;
- 5 Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
- R^4 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- 10 R^5 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- Z $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$, $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$, eine kovalente Bindung;
- 15 n 0 oder 1;
- m 0 oder 1;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Stoffgemische der folgenden Verbindung der Formel I
worin bedeuten:

25

R^1 Ethyl;

R^2 OH;

30 R^3

Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;
Diaminosäurerest wobei der Diaminosäurerest, gegebenenfalls ein oder

mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R⁴ Methyl;

5 R⁵ Methyl;

Z -(C=O)-C₀-C₄-Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

10

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches
15 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-,
20 Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloridsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

25

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

30

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein

Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

- 5 Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.
- 10 Die Verbindungen der Formel I können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.
- 15 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielfhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Mannonsäure,
- 25 Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

- Mit Disaccharid sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der α - oder β -Form auftreten.
- 30 Beispielfhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am

Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-,
 5 tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z.B. die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

10

Alanin	Glycin	Prolin
Cystein	Histidin	Glutamin
Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
Glutaminsäure	Lysin	Serin
15 Phenylalanin	Leucin	Threonin
Tryptophan	Methionin	Valin
Tyrosin	Asparagin	

20 2-Aminoadipinsäure

3-Aminoadipinsäure

beta-Alanin

2-Aminobuttersäure

4-Aminobuttersäure

25 Piperidinsäure

6-Aminocapronsäure

2-Aminoheptansäure

2-(2-Thienyl)-glycin

Penicillamin

30 N-Ethylasparagin

Hydroxylysin

allo-Hydroxylysin

2-Aminoisobuttersäure

3-Aminoisobuttersäure

2-Aminopimelinsäure

2,4-Diaminobuttersäure

Desmosin

2,2-Diaminopimelinsäure

2,3-Diaminopropionsäure

N-Ethylglycin

3-(2-Thienyl)-alanin

Sarkosin

N-Methylisoleucin

6-N-Methyllysin

N-Methylvalin

3-Hydroxyprolin	Norvalin
4-Hydroxyprolin	Norleucin
Isodesmosin	Ornithin
allo-Isoleucin	
5 N-Methylglycin	

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965, Seiten XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2, 10 Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-alanin, Azagly-NH₂ für eine Verbindung der Formel NH₂-NH-CONH₂ und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

15 Unter Diaminosäurerest, Triamminosäurerest, Tetraamminosäurerest versteht man Peptide, die aus 2 bis 4 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

Geeignete Schutzgruppen (siehe z.B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:

20 Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(OBut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(OBzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

25 Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

30

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I) sowie von weiteren Wirkstoffen, die erforderlich sind, um mit der Kombination den gewünschten biologischen Effekt zu

erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Aminopropanol-Ions. Vorzugsweise liegen die Stoffgemische jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit den Verbindungen als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in

separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) sowie des weiteren Wirkstoffs enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder
5 als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch
10 gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten
15 können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem
20 inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß
25 Formel (I) sowie den weiteren Wirkstoff mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

30 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur

synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend
5 aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S
10 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylfhamstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von
15 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-
20 Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin
25 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit ein m Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.
30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW
10 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833, PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.
15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
25 Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.

HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
5 einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
10 einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

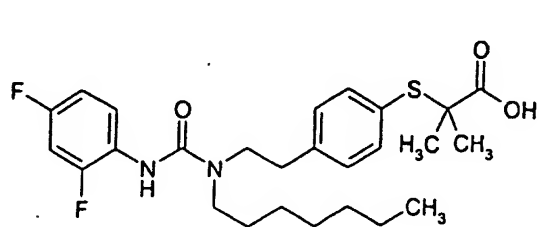
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
15 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

20 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-
25 methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-
30 Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)), TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)),

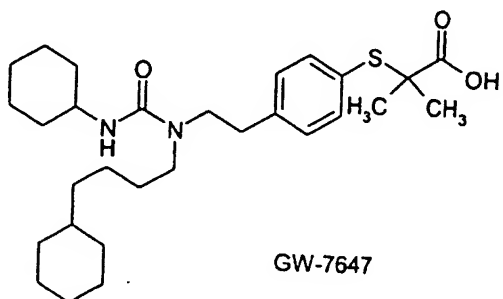
- CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 15 Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.
- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin, siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.)
- 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.
- 30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob
5 enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die
10 Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax[®] zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesondere in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

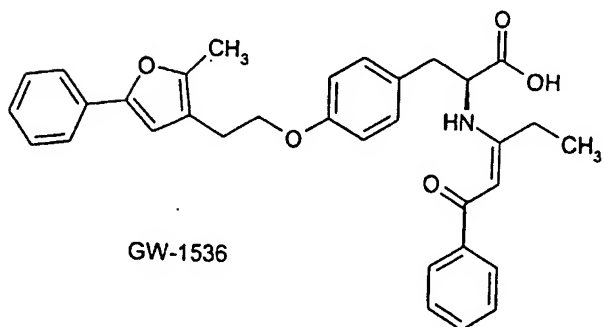
16



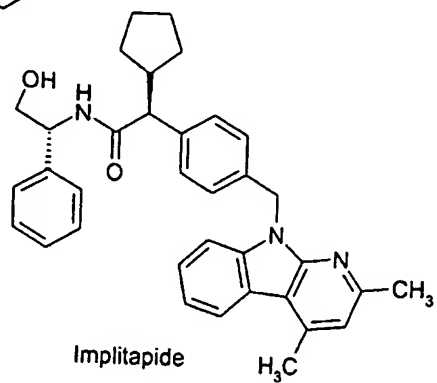
GW-9578



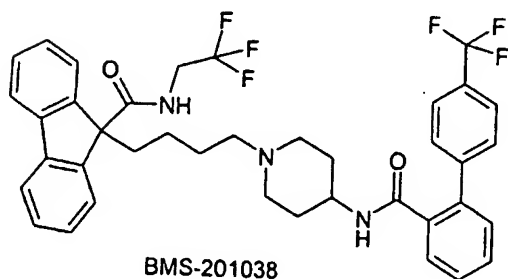
GW-7647



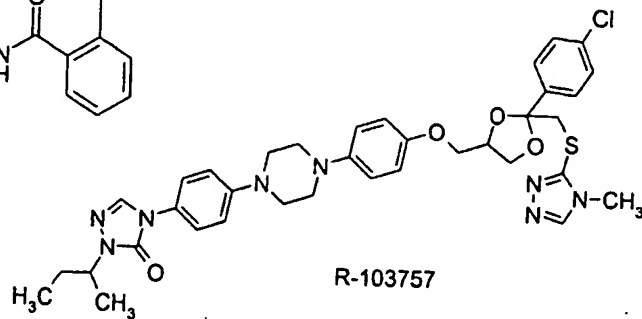
GW-1536



Implitapide

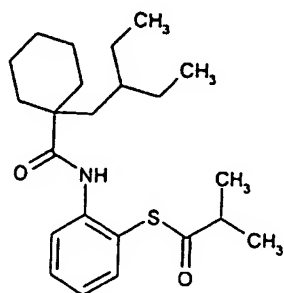


BMS-201038

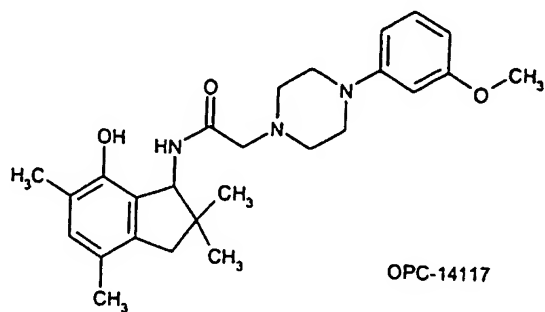


R-103757

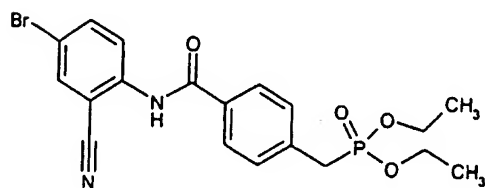
17



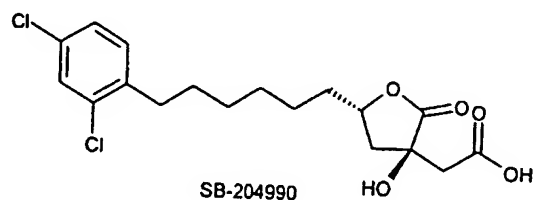
JTT-705



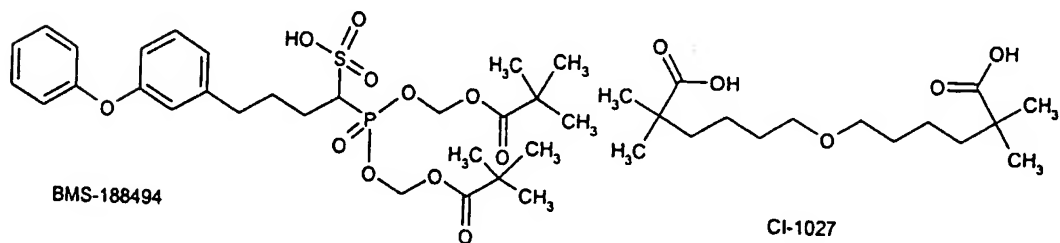
OPC-14117



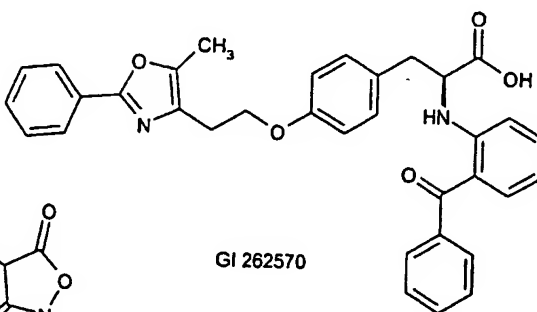
NO-1886



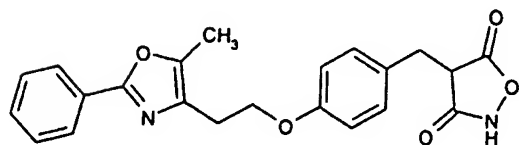
SB-204990



BMS-188494



CI-1027



JTT-501

GI 262570

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

5

Die Kombinationspräparate bzw. Stoffgemische der Verbindungen der Formel I stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, und / oder Kohlenhydratstoffwechselstörungen dar, insbesondere von Hyperlipidämie und Metabolischem Syndrom. Die Kombinationspräparate eignen sich ebenfalls zur

10 Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

15

Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoffe pro Kapsel:

	pro Kapsel
Wirkstoffe	100 mg
20 aus Kokosfett fraktioniertes	
Triglycerid-Gemisch	400 mg
Kapselinhalt	500 mg

Beispiel B

25 Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoffe pro 5 ml:

	pro 100 ml Emulsion
Wirkstoffe	1,2 g
Neutralöl	q.s.
Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
30 Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.

Wasser (entsalzt oder destilliert) ad 100 ml

Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Suppositorium:

5	pro Suppositorium
Wirkstoffe	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

Beispiel D

10 Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Tablette:

	pro Tablette
Laktose	600 mg
Maisstärke	300 mg
lösliche Stärke	20 mg
15 Magnesiumstearat	40 mg
	<hr/>
	1000 mg

Beispiel E

Dragee, enthaltend 50 mg Wirkstoffe pro Dragees:

20	pro Dragee
Wirkstoffe	50 mg
Maisstärke	100 mg
Laktose	60 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
25 lösliche Stärke	5 mg
Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	5 mg
	<hr/>
	260 mg

30 Beispiel F

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatine kapseln eignen sich die folgenden Rezepturen:

20

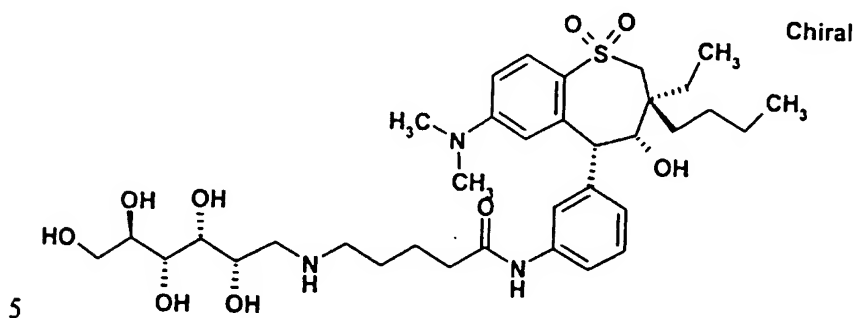
a)	Wirkstoffe	100 mg
	Maisstärke	300 mg
		400 mg
5 b)	Wirkstoffe	140 mg
	Milchzucker	180 mg
	Maisstärke	180 mg
		500 mg

Beispiel G

10 Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

	Wirkstoffe	10 g
	Benzoessäuremethylester	0,07 g
	Benzoessäureethylester	0,03 g
15	Ethanol 96 %ig	5 ml
	entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml

Die synergistische Wirkung der Kombinationen der Verbindungen der Formel I mit weiteren Wirkstoffen wurde im Tierversuch getestet. Dazu wurde aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I, folgende Verbindung (V1) getestet:



Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate erfolgte am Hamster.

10 Für den Versuch wurden männliche Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) im Alter von 8 bis 10 Wochen verwendet. Die Tiere erhielten eine mit 0.1 % Cholesterin angereichertes Standardfutter (Fa Teklad 8604M). Eine zusätzliche Normalkontrolle Gruppe erhielt nur Standardfutter.

15 Die Prüfsubstanzen wurden an 10 aufeinander folgenden Tagen 1 mal täglich oral mit einer Schlundsonde behandelt, die Kontrollgruppe wurde mit dem Vehikel behandelt.

Am Versuchstag 5 und 6 wurde der Kot zur Gallensäure-Analyse gesammelt. Am Versuchstag 10 wurde den Tieren retroorbital Blut entnommen und die Lipidspiegel im Plasma bestimmt. Am Versuchstag 9 wurden den Tieren oral radioaktive Tracer Appliziert, zur Bestimmung der Cholesterin Absorption analog der von ZilverSmith et al. beschriebenen Methode. Am Versuchstag 11 wurden die Tiere getötet, die Tiere Lebern wurden zur Cholesterin Analyse und zur Mikrosomen Präparation entnommen. In den Lebermikrosomen wurde ex vivo die Aktivität der 7 α -Hydroxylase bestimmt,
25 nach eine modifizierten Methode von Hylemon et al.

Einfluß von Ezetimibe in Kombination mit V1 auf die Cholesterolresorbtion
Versuchsdauer: 10 Tage

1	Teklad	Normal Ktr.	n= 5
2	Teklad	+ 0,1% CH Cholesterol Ktr.	n= 5
3	Teklad	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d Ezetimibe (K0004513)	n= 5
4	Teklad	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d V1	n= 5
5	Teklad	+ 0,1% CH 0,3mg/kg/d V1	n= 5
6	Teklad	+ 0,1% CH 1mg/kg/d V1	n= 5
7	Teklad	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe	n= 5
8	Teklad	+ 0,1% CH 0,3mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe	n= 5
9	Teklad	+ 0,1% CH 1mg/kg/d V1+ 0,1mg/kg/d Ezetimibe	n= 5

K00 04513 als Stammlsg. (1mg/ml in ETOH) eingesetzt

Substanzen werden in 2% ETOH in 5% Enkonzentration gelöst.

Anschließend werden die Lösungen mit 0,4% Kartoffelstärke suspendiert.

Die Applikation erfolgt zwischen 7 - 8Uhr mit 10ml/kg

Futter: Teklad 8604M CH: 032201M

Versuchstiere: Männlich Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) Fa. Harlan 100-120 g zu Adaptionsbeginn

Meßparameter:

Futtermverbrauch

Tiergewicht (wöchentlich)

Lebergewicht

Safety-Parameter (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; CK; HDL/LDL-CH)

Lebercholesterol (HPLC) = 1x500mg in ETOH/KOH

CYP7-Aktivität (Lebermikrosomen als Gruppenpool je 0,5g - Präparation am Versuchstag)

Kotsammlung am Tag 5-7 für Gallensäurebestimmung

Cholesterolsynthese:

i.v. Applikation von ^{14}C -Octanoat 10 μCi /100g Tier 1h vor Versuchsende

(Isofluran-Narkose)

Entnahme von 2x 500mg Leber in EtOH/KOH

Tabelle I:

Gruppe	Futter/Präparat	Plasma-Parameter						
		Cholesterin mmol/L		%	Triglyceride mmol/L		LDL mmol/L	
		STABW			STABW	%		
1	Normal Ktr.	2,84	±0,09	81	2,01	±0,23	124	0,60
2	Cholesterol Ktr. + 0,1% CH	3,50	±0,27	100	1,62	±0,54	100	1,12
3	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d Ezetimibe (K0004513)	3,44	±0,64	98	1,63	±0,36	100	1,04
4	+ 0,1% CH 0,1mg/kg/d V1	4,20	±1,46	120	1,87	±0,30	115	1,06
5	+ 0,1% CH 0,3 mg/kg/d V1	4,01	±0,89	114	1,75	±0,23	108	1,18
6	+ 0,1% CH 1 mg/kg/d V1	3,23	±0,19	92	2,02	±0,57	124	0,92
7	+ 0,1% CH 0,1 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe	3,62	±0,18	103	2,08	±0,12	128	1,04
8	+ 0,1% CH 0,3 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe	3,56	±0,94	101	2,11	±0,58	130	0,99
9	+ 0,1% CH 1 mg/kg/d V1 + 0,1 mg/kg/d Ezetimibe	2,82	±0,05	81	1,84	±0,23	113	0,76

Cholesterolresorption

p.o. Applikation von $2\mu\text{Ci } ^3\text{H-Sitosterol}/1\mu\text{Ci } ^{14}\text{C-Cholesterol}$ in 0,5ml 1:1
Tricaprin:Tricaprylin

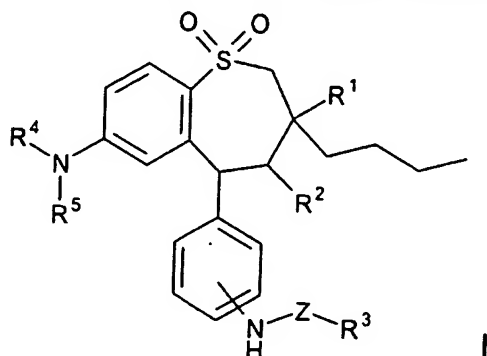
Kotsammlung von Tag 8 - 10

Der Kot wird anschließend getrocknet und zur Isotopenbestimmung im Oximat (Packard)
verbrannt

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ezetimibe einen synergistischen Effekt auf die
5 Plasmaparameter zeigen.

Patentansprüche:

1. Stoffgemisch enthaltend Verbindungen der Formel I,



5 worin bedeuten

R^1 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R^2 H, OH, NH_2 , $NH-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$;

10

R^3 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe;

15

Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

20 R^4

Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R^5

Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

Z

25

$-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-}$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-NH-}$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}\text{-Alkyl-O-}$, $-(C=O)_n-C_1-C_{16}\text{-Alkyl-(C=O)}_m$, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

5 deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder physiologisch funktionelle Derivate sowie weitere Wirkstoffe.

2. Stoffgemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I bedeuten

10

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl;

R² H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

15 R³

Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

20

R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R⁵ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

25

Z -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-NH-,
-(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C₁-C₁₆-Alkyl-(C=O)_m, eine kovalente Bindung;

30 n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

3. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I bedeutet

5

R^1 Ethyl;

R^2 OH;

10 R^3 Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;
Diaminosäurerest wobei der Diaminosäurerest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

15 R^4 Methyl;

R^5 Methyl;

Z $-(C=O)-C_0-C_4$ -Alkyl, eine kovalente Bindung;

20

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

4. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

25 Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase
30 Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-

- abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-
5 Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -
10 Agonisten oder Amphetamine enthält.
5. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.
15
6. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als den Lipidstoffwechsel normalisierenden weiteren Wirkstoff Verbindungen aus der Gruppe der Statine, Glitazone, PPAR alpha Agonisten, Cholestyramin, Cholestipol, Cholesolvam, Adsorber-Harze, Fibrate, Gemfibrozil,
20 Cholesterin Resorptionsinhibitoren, Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, LDL-Rezeptor Inducer, Lipase-Inhibitoren, Orlistat enthält.
7. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
25 gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Cholesterinresorptionsinhibitor enthält.
8. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside enthält.
- 30 9. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Caromax® enthält.
10. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1

bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen oder Metabolischem Syndrom.

11. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.
12. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von 10 arteriosklerotischer Erscheinungen.
13. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der 15 mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten verabreicht werden.
14. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren 20 Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten verabreicht werden.
- 25 15. Verfahren zur Herstellung eines Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt werden und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

International Application No
PCT/EP 02/08908

IPC 7 A61K31/55 A61K31/395 A61P3/06

B. FIELDS SEARCHED

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	US 6 221 897 B1 (ENHSEN ALFONS ET AL) 24 April 2001 (2001-04-24) cited in the application column 1 column 3, line 15-18 ---	1-15
X,Y	WO 99 64409 A (ENHSEN ALFONS ;FRICK WENDELIN (DE); GLOMBIK HEINER (DE); HEUER HUB) 16 December 1999 (1999-12-16) claim 1 page 6, line 7,8 ---	1-15
X,Y	WO 99 64410 A (ENHSEN ALFONS ;FRICK WENDELIN (DE); GLOMBIK HEINER (DE); HEUER HUB) 16 December 1999 (1999-12-16) claim 1 page 6, line 4,5 ---	1-15
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2002

Date of mailing of the international search report

06/12/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08908

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 38725 A (REITZ DAVID B ; SEARLE & CO (US); LAPPE RODNEY W (US); SCHUH JOSEPH) 6 July 2000 (2000-07-06) page 18-21; claims	1-15
P, Y	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) claim 1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6221897	B1	24-04-2001	
		DE 19825804 A1	16-12-1999
		US 2002045583 A1	18-04-2002
		AT 227715 T	15-11-2002
		AU 753275 B2	10-10-2002
		AU 4501999 A	30-12-1999
		AU 752633 B2	26-09-2002
		AU 4503199 A	30-12-1999
		BR 9912188 A	10-04-2001
		CA 2334773 A1	16-12-1999
		CA 2334775 A1	16-12-1999
		CN 1305469 T	25-07-2001
		CN 1305487 T	25-07-2001
		WO 9964410 A1	16-12-1999
		WO 9964409 A2	16-12-1999
		EP 1086092 A1	28-03-2001
		EP 1086113 A2	28-03-2001
		HU 0102256 A2	28-12-2001
		HU 0102554 A2	28-10-2001
		JP 2002517490 T	18-06-2002
		JP 2002517491 T	18-06-2002
		NO 20006251 A	07-02-2001
		NZ 508681 A	28-06-2002
		PL 344827 A1	19-11-2001
		PL 345901 A1	14-01-2002
		TR 200003632 T2	20-04-2001
		TR 200003634 T2	21-06-2001
		US 6387944 B1	14-05-2002
		AU 723123 B2	17-08-2000
		AU 2326697 A	01-10-1997
		BR 9708042 A	27-07-1999
		CA 2248586 A1	18-09-1997
		CN 1221414 A	30-06-1999
		EP 0888333 A1	07-01-1999
		HU 9903047 A2	28-05-2001
		JP 2001526627 T	18-12-2001
		NO 984146 A	30-10-1998
		NZ 331813 A	30-03-2001
		US 6268392 B1	31-07-2001
		WO 9733882 A1	18-09-1997
		US 5994391 A	30-11-1999
		US 6107494 A	22-08-2000
		US 6262277 B1	17-07-2001
		US 6420417 B1	16-07-2002
		US 2002013476 A1	31-01-2002
WO 9964409	A	16-12-1999	
		DE 19825804 A1	16-12-1999
		AT 227715 T	15-11-2002
		AU 753275 B2	10-10-2002
		AU 4501999 A	30-12-1999
		AU 752633 B2	26-09-2002
		AU 4503199 A	30-12-1999
		BR 9912188 A	10-04-2001
		CA 2334773 A1	16-12-1999
		CA 2334775 A1	16-12-1999
		CN 1305469 T	25-07-2001
		CN 1305487 T	25-07-2001
		WO 9964410 A1	16-12-1999
		WO 9964409 A2	16-12-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964409	A	EP 1086092 A1	28-03-2001
		EP 1086113 A2	28-03-2001
		HU 0102256 A2	28-12-2001
		HU 0102554 A2	28-10-2001
		JP 2002517490 T	18-06-2002
		JP 2002517491 T	18-06-2002
		NO 20006251 A	07-02-2001
		NZ 508681 A	28-06-2002
		PL 344827 A1	19-11-2001
		PL 345901 A1	14-01-2002
		TR 200003632 T2	20-04-2001
		TR 200003634 T2	21-06-2001
		US 6221897 B1	24-04-2001
		US 6387944 B1	14-05-2002
		US 2002045583 A1	18-04-2002
WO 9964410	A	16-12-1999	
		DE 19825804 A1	16-12-1999
		AT 227715 T	15-11-2002
		AU 753275 B2	10-10-2002
		AU 4501999 A	30-12-1999
		AU 752633 B2	26-09-2002
		AU 4503199 A	30-12-1999
		BR 9912188 A	10-04-2001
		CA 2334773 A1	16-12-1999
		CA 2334775 A1	16-12-1999
		CN 1305469 T	25-07-2001
		CN 1305487 T	25-07-2001
		WO 9964410 A1	16-12-1999
		WO 9964409 A2	16-12-1999
		EP 1086092 A1	28-03-2001
		EP 1086113 A2	28-03-2001
		HU 0102256 A2	28-12-2001
		HU 0102554 A2	28-10-2001
		JP 2002517490 T	18-06-2002
		JP 2002517491 T	18-06-2002
		NO 20006251 A	07-02-2001
		NZ 508681 A	28-06-2002
		PL 344827 A1	19-11-2001
		PL 345901 A1	14-01-2002
		TR 200003632 T2	20-04-2001
		TR 200003634 T2	21-06-2001
		US 6221897 B1	24-04-2001
		US 6387944 B1	14-05-2002
		US 2002045583 A1	18-04-2002
WO 0038725	A	06-07-2000	
		AT 226448 T	15-11-2002
		AU 2157400 A	31-07-2000
		AU 2157500 A	31-07-2000
		AU 2157600 A	31-07-2000
		AU 2157700 A	31-07-2000
		AU 2157800 A	31-07-2000
		AU 2157900 A	31-07-2000
		AU 2348000 A	31-07-2000
		AU 2348100 A	31-07-2000
		AU 3103800 A	31-07-2000
		BR 9916484 A	22-01-2002
		BR 9916485 A	15-01-2002
		BR 9916486 A	05-02-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038725	A	BR 9916564 A	29-01-2002
		BR 9916565 A	29-01-2002
		BR 9916567 A	11-12-2001
		CN 1338944 T	06-03-2002
		CN 1338945 T	06-03-2002
		CN 1342089 T	27-03-2002
		CN 1342090 T	27-03-2002
		CN 1342091 T	27-03-2002
		CN 1338946 T	06-03-2002
		CZ 20012340 A3	14-11-2001
		CZ 20012341 A3	12-12-2001
		CZ 20012342 A3	12-12-2001
		CZ 20012343 A3	12-12-2001
		CZ 20012344 A3	16-01-2002
		CZ 20012345 A3	12-12-2001
		EP 1140184 A1	10-10-2001
		EP 1140185 A1	10-10-2001
		EP 1140186 A1	10-10-2001
		EP 1140187 A1	10-10-2001
		EP 1140188 A1	10-10-2001
		EP 1140189 A1	10-10-2001
		EP 1140190 A1	10-10-2001
		EP 1140191 A1	10-10-2001
		HU 0104593 A2	28-03-2002
		HU 0104655 A2	29-04-2002
		HU 0104745 A2	29-04-2002
		HU 0104793 A2	29-06-2002
		HU 0201972 A2	28-10-2002
		JP 2002533408 T	08-10-2002
		JP 2002533409 T	08-10-2002
WO 0250068	A	27-06-2002	DE 10064402 A1
			27-06-2002
			AU 1917302 A
			01-07-2002
			AU 3168802 A
			01-07-2002
			WO 0250068 A1
			27-06-2002
			WO 0250060 A1
			27-06-2002
			US 2002128252 A1
			12-09-2002
			US 2002128253 A1
			12-09-2002

PCT/EP 02/08908

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 38725 A (REITZ DAVID B ; SEARLE & CO (US); LAPPE RODNEY W (US); SCHUH JOSEPH) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Seite 18-21; Ansprüche ---	1-15
P,Y	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Anspruch 1 -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6221897	B1	24-04-2001	
		DE 19825804 A1	16-12-1999
		US 2002045583 A1	18-04-2002
		AT 227715 T	15-11-2002
		AU 753275 B2	10-10-2002
		AU 4501999 A	30-12-1999
		AU 752633 B2	26-09-2002
		AU 4503199 A	30-12-1999
		BR 9912188 A	10-04-2001
		CA 2334773 A1	16-12-1999
		CA 2334775 A1	16-12-1999
		CN 1305469 T	25-07-2001
		CN 1305487 T	25-07-2001
		WO 9964410 A1	16-12-1999
		WO 9964409 A2	16-12-1999
		EP 1086092 A1	28-03-2001
		EP 1086113 A2	28-03-2001
		HU 0102256 A2	28-12-2001
		HU 0102554 A2	28-10-2001
		JP 2002517490 T	18-06-2002
		JP 2002517491 T	18-06-2002
		NO 20006251 A	07-02-2001
		NZ 508681 A	28-06-2002
		PL 344827 A1	19-11-2001
		PL 345901 A1	14-01-2002
		TR 200003632 T2	20-04-2001
		TR 200003634 T2	21-06-2001
		US 6387944 B1	14-05-2002
		AU 723123 B2	17-08-2000
		AU 2326697 A	01-10-1997
		BR 9708042 A	27-07-1999
		CA 2248586 A1	18-09-1997
		CN 1221414 A	30-06-1999
		EP 0888333 A1	07-01-1999
		HU 9903047 A2	28-05-2001
		JP 2001526627 T	18-12-2001
		NO 984146 A	30-10-1998
		NZ 331813 A	30-03-2001
		US 6268392 B1	31-07-2001
		WO 9733882 A1	18-09-1997
		US 5994391 A	30-11-1999
		US 6107494 A	22-08-2000
		US 6262277 B1	17-07-2001
		US 6420417 B1	16-07-2002
		US 2002013476 A1	31-01-2002
WO 9964409	A	16-12-1999	
		DE 19825804 A1	16-12-1999
		AT 227715 T	15-11-2002
		AU 753275 B2	10-10-2002
		AU 4501999 A	30-12-1999
		AU 752633 B2	26-09-2002
		AU 4503199 A	30-12-1999
		BR 9912188 A	10-04-2001
		CA 2334773 A1	16-12-1999
		CA 2334775 A1	16-12-1999
		CN 1305469 T	25-07-2001
		CN 1305487 T	25-07-2001
		WO 9964410 A1	16-12-1999
		WO 9964409 A2	16-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08908

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9964409	A	EP 1086092 A1	28-03-2001
		EP 1086113 A2	28-03-2001
		HU 0102256 A2	28-12-2001
		HU 0102554 A2	28-10-2001
		JP 2002517490 T	18-06-2002
		JP 2002517491 T	18-06-2002
		NO 20006251 A	07-02-2001
		NZ 508681 A	28-06-2002
		PL 344827 A1	19-11-2001
		PL 345901 A1	14-01-2002
		TR 200003632 T2	20-04-2001
		TR 200003634 T2	21-06-2001
		US 6221897 B1	24-04-2001
		US 6387944 B1	14-05-2002
		US 2002045583 A1	18-04-2002
WO 9964410	A 16-12-1999	DE 19825804 A1	16-12-1999
		AT 227715 T	15-11-2002
		AU 753275 B2	10-10-2002
		AU 4501999 A	30-12-1999
		AU 752633 B2	26-09-2002
		AU 4503199 A	30-12-1999
		BR 9912188 A	10-04-2001
		CA 2334773 A1	16-12-1999
		CA 2334775 A1	16-12-1999
		CN 1305469 T	25-07-2001
		CN 1305487 T	25-07-2001
		WO 9964410 A1	16-12-1999
		WO 9964409 A2	16-12-1999
		EP 1086092 A1	28-03-2001
		EP 1086113 A2	28-03-2001
		HU 0102256 A2	28-12-2001
		HU 0102554 A2	28-10-2001
		JP 2002517490 T	18-06-2002
		JP 2002517491 T	18-06-2002
		NO 20006251 A	07-02-2001
		NZ 508681 A	28-06-2002
		PL 344827 A1	19-11-2001
		PL 345901 A1	14-01-2002
		TR 200003632 T2	20-04-2001
		TR 200003634 T2	21-06-2001
		US 6221897 B1	24-04-2001
		US 6387944 B1	14-05-2002
		US 2002045583 A1	18-04-2002
WO 0038725	A 06-07-2000	AT 226448 T	15-11-2002
		AU 2157400 A	31-07-2000
		AU 2157500 A	31-07-2000
		AU 2157600 A	31-07-2000
		AU 2157700 A	31-07-2000
		AU 2157800 A	31-07-2000
		AU 2157900 A	31-07-2000
		AU 2348000 A	31-07-2000
		AU 2348100 A	31-07-2000
		AU 3103800 A	31-07-2000
		BR 9916484 A	22-01-2002
		BR 9916485 A	15-01-2002
		BR 9916486 A	05-02-2002

